※2014年３月改訂（第２版）
2010年５月作成

日本標準商品分類番号
８７３３３４

貯　　法：室温保存
使用期限：容器，外箱に表示の使用期限内に使用すること
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照
生物由来製品
処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

キット製剤

血液凝固阻止剤

	100単位/mL	150単位/mL	200単位/mL
承認番号	22200AMX00001	22200AMX00003	22200AMX00002
薬価収載	2010年５月	2010年５月	2010年５月
販売開始	2010年５月	2010年５月	2010年５月

ミニヘパ®透析用100単位/mLシリンジ20mL
ミニヘパ®透析用150単位/mLシリンジ20mL
ミニヘパ®透析用200単位/mLシリンジ20mL

MINIHEPA® 100 Units/mL, 150 Units/mL & 200 Units/mL Syringe 20mL for Dialysis

〈パルナパリンナトリウム注射液〉

【禁忌（次の患者には投与しないこと）**】**
(1)パルナパリンナトリウムに対し過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［使用上の注意「5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の(1)参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）**】**
(1)高度な出血症状を有する患者［出血症状を助長するおそれがある。］
(2)重篤な肝障害又はその既往歴のある患者［肝障害を助長するおそれがある。］
(3)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者［HITがより発現しやすいと考えられる。］（「9.その他の注意」の項(3)参照）

【組成・性状】

1.組成

ミニヘパ透析用100単位/mLシリンジ20mLは１シリンジ（20mL）中健康なブタ腸粘膜由来のヘパリンを化学的に分解し，分離・精製して得たパルナパリンナトリウム2,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ｘa因子活性）を含む無色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，pH調節剤を含有する。

ミニヘパ透析用150単位/mLシリンジ20mLは１シリンジ（20mL）中健康なブタ腸粘膜由来のヘパリンを化学的に分解し，分離・精製して得たパルナパリンナトリウム3,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ｘa因子活性）を含む無色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，pH調節剤を含有する。

ミニヘパ透析用200単位/mLシリンジ20mLは１シリンジ（20mL）中健康なブタ腸粘膜由来のヘパリンを化学的に分解し，分離・精製して得たパルナパリンナトリウム4,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ｘa因子活性）を含む無色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，pH調節剤を含有する。

2.製剤の性状

ミニヘパ透析用100単位/mLシリンジ20mL，ミニヘパ透析用150単位/mLシリンジ20mL及びミニヘパ透析用200単位/mLシリンジ20mLはシリンジ（ポリプロピレン製注射筒）入りの無色澄明の水性注射液である。
pH：5.0～7.0
浸透圧比：1.0～1.1

【効能・効果】

血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析・血液透析ろ過・血液ろ過）

【用法・用量】

本剤を直接投与する。

1.出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合

(1)通常，成人には体外循環開始時，パルナパリンナトリウムとして治療１時間あたり７～13単位/kgを体外循環路内血液に単回投与する。なお，体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。
(2)通常，成人には体外循環開始時，パルナパリンナトリウムとして15～20単位/kgを体外循環路内血液に単回投与し，体外循環開始後は毎時６～８単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお，体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。

2.出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合

通常，成人には体外循環開始時，パルナパリンナトリウムとして10～15単位/kgを体外循環路内血液に単回投与し，体外循環開始後は毎時６～９単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意

(1)本剤の使用にあたっては，観察を十分に行い，出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。
(2)脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により，穿刺部位に血腫が生じ，神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し，異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

2.相互作用

他の薬剤との相互作用は，可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではない。抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用若しくは休薬する場合には，凝固能の変動に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝固作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
サリチル酸誘導体 アスピリン等		本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制剤 チクロピジン塩酸塩 ジピリダモール等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA製剤等		本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
非ステロイド性消炎剤		
糖質副腎皮質ホルモン剤		
デキストラン		
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤	本剤の作用が減弱することがある。	

3.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴**重大な副作用**

1)**血小板減少**：本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）等の著明な血小板減少があらわれることがある。また，類薬でHITに伴う血栓症の発現が報告されている。本剤投与後は血小板数を測定し，血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2)**ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，意識低下，呼吸困難，チアノーゼ，蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

⑵**その他の副作用**

	頻　度　不　明
血　　液	鼻出血，点状出血，貧血
過敏症注)	瘙痒感，発疹
皮　　膚	脱毛*，白斑*，出血性壊死*
肝　　臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P上昇，LDH上昇
長期投与	骨粗鬆症*，低アルドステロン症*
そ の 他	胸部圧迫感，両頬のつっぱり感，頭痛，動悸

＊類薬（ヘパリンナトリウム等）で報告されている。

注）このような場合には，投与を中止すること。

4.高齢者への投与

一般に高齢者では，生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

⑵動物実験（ラット）で，母乳中へ移行することが確認されているので，投与中は授乳を避けさせること。

6.小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

7.過量投与

本剤を過量投与した場合，出血性の合併症を引き起こすことがある。本剤の抗凝固作用を**急速に中和する必要のある場合には，プロタミン硫酸塩を投与**する。プロタミン硫酸塩1.2㎎は本剤の100単位の効果を抑制する。（血液体外循環終了時に中和する場合には，反跳性の出血があらわれることがある。）

8.適用上の注意

⑴ブリスター包装開封後は速やかに使用し，残液は決して使用しないこと。

⑵**調製時**：抗ヒスタミン剤は，本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので，混注は避けること。

⑶**投与前**：投与に際しては，感染に対する配慮をすること（必要に応じてエタノール綿等で清拭すること）。

⑷**透析器**：本剤は，ヘモファン膜へ吸着することにより，抗凝固活性が低下するおそれがある。

⑸**投与方法**：

シリンジポンプを用いて投与する場合は，下記の点に注意すること。

1)シリンジポンプをセットする際，本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともにシリンジポンプ等の取扱説明書に従って投与すること。

2)本シリンジをシリンジポンプに装着する際は，ガスケットとプランジャーに緩み・ガタつきがないことを確認すること。［使用中にプランジャーが外れた場合にサイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。］

3)シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。［正しくセットされていない場合にサイフォニングや逆流が起こるおそれがある。］

4)本シリンジは，**抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いる**こと。［血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合，ガスケットがプランジャーから外れたりシリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックからプランジャーが外れ，本剤が急速注入されるおそれがある。］

9.その他の注意

⑴類薬との互換性：本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程，分子量の分布が異なり，同一単位（抗第Ｘa因子活性）でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため，投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。

⑵外来透析患者では，穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

⑶ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリン－血小板第４因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり，重篤な血栓症（脳梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等）を伴うことがある。HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある。また，投与終了数週間後に，HITが遅延して発現したとの報告もある。（「原則禁忌」の項⑶参照）

【薬 効 薬 理】

1.血液凝固阻止作用[1,2]

ヘパリンを化学的に分解して得られた本剤は平均分子量値から低分子量ヘパリンとして分類され，ヘパリンナトリウムと同様に，血液中アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）を活性化させることにより血液凝固阻止作用を発現する。

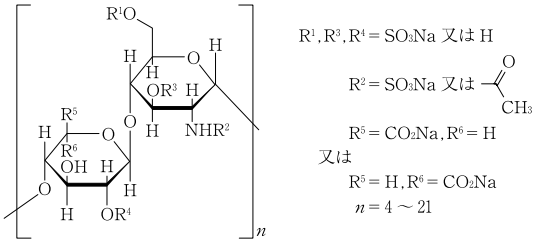
2.作用機序[3~5]

低分子量ヘパリンがATⅢに結合することにより，ATⅢと活性型血液凝固第Ｘ因子（Ｘa），トロンビン（Ⅱa）との結合が促進され，Ｘa，Ⅱaの活性を阻害することにより間接的に血液凝固阻止作用が発現する。このとき，低分子量ヘパリンはヘパリンナトリウムに比してＸaをより選択的に阻害するために，出血作用が低減されると考えられている。さらに，こうした凝固因子への阻害活性の差異のほかに，ウサギを用いた実験で血管透過性亢進作用及び微小血管系の出血増強作用の低減などの薬理特性も報告されている。

【有効成分に関する理化学的知見】※

一般名：パルナパリンナトリウム（Parnaparin Sodium）

構造式：



$R^1, R^3, R^4 = SO_3Na$ 又は H

$R^2 = SO_3Na$ 又は $-NHCOCH_3$

$R^5 = CO_2Na, R^6 = H$

又は

$R^5 = H, R^6 = CO_2Na$

$n = 4 \sim 21$

本　質：健康なブタ腸粘膜から得たヘパリンナトリウムを次亜塩素酸ナトリウムを用いて分解して得た低分子ヘパリンナトリウムで，質量平均分子量は4,500～6,500である。硫酸エステル化の度合は，二糖類あたり2.0～2.4である。

性　状：白色～微黄色の粉末で，水に極めて溶けやすく，エタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

⑴シリンジが破損するおそれがあるため，強い衝撃を避けること。

⑵ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。使用に際しては，開封口からゆっくり開け，バレル部分を持って取り出すこと。プランジャーを持って取り出すとガスケットとプランジャーに緩み・ガタつき・外れが生じたり又は薬液が漏出するおそれがある。

⑶ブリスター包装及びシリンジに破損等の異常が認められた場合は使用しないこと。

⑷薬液の漏出又は混濁などが認められた場合は使用しないこと。

⑸シリンジ先端のキャップを外す際，バレル部分をしっかりと持ち，キャップを外すこと。その際ルアー先端部に触れないこと。

⑹シリンジキャップを外す操作やエア抜きの操作などの際，プランジャーを回転させないこと。（反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ，ガスケットからプランジャーが外れるおそれがある。）。

⑺注射針等を接続する場合は誤刺に注意し，しっかりと固定すること。

⑻薬液注入前後ともプランジャーを引かないこと。

⑼使用は一回限りとし，使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。

⑽シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

◇安定性試験[6~8]

100単位/mL製剤，150単位/mL製剤及び200単位/mL製剤の直接容器包装を用いた長期保存試験（25℃，相対湿度60％，37ヵ月）の結果，試験項目はいずれも規格範囲内であった。

【包　　装】

100単位/mL(2,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒)，30シリンジ(筒)

150単位/mL(3,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒)，30シリンジ(筒)

200単位/mL(4,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒)，30シリンジ(筒)

【主要文献及び文献請求先】

1) Andersson, L. -O. et al., Thromb. Res., **9**, 575（1976）

2) Weitz, J. I., N. Engl. J. Med., **337**, 688（1997）

3) Thomas, D. P. and Merton, R. E., Thromb. Res., **28**, 343（1982）

4) ILS株式会社（薬理作用）社内資料

5) Blajchman, M. A. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., **556**, 245（1989）

6) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料

7) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料

8) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料

[文献請求先] 主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

扶桑薬品工業株式会社　研究開発センター　学術部門

〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目３番30号

TEL 06-6964-2763　FAX 06-6964-2706

（9:00～17:30/土日祝日を除く）

製 造 販 売 元

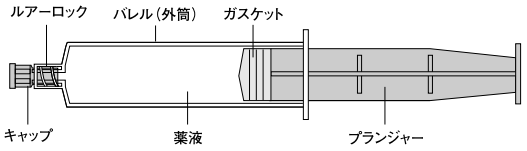
扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目３番11号

DK･608･608A

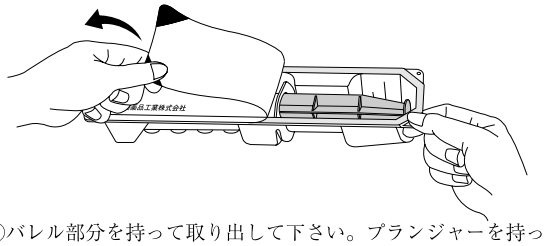
シリンジの形態（各部の名称）及び使用方法等のイラストは４頁に記載していますのでご参照下さい。

◇シリンジの形態（各部の名称）

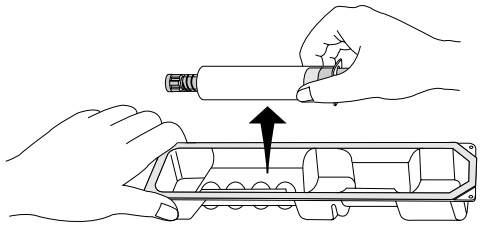


◇使用方法

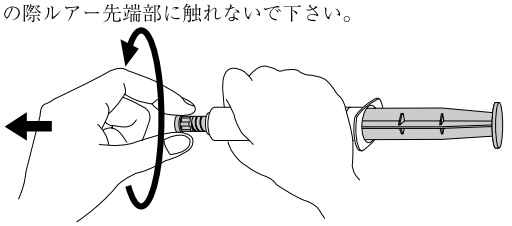
①開封口からゆっくりと剥がし，開封して下さい。



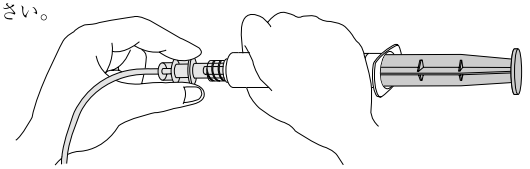
②バレル部分を持って取り出して下さい。プランジャーを持って取り出すとガスケットとプランジャーに緩み・ガタつき・外れが生じたり又は薬液が漏出するおそれがあります。



③バレル部分をしっかりと持ち，キャップを外して下さい。
その際ルアー先端部に触れないで下さい。

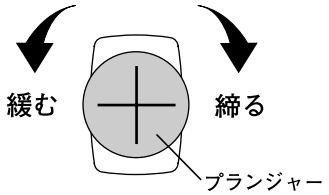


④シリンジ内のエアを除去し，血液回路等に接続し，薬液を注入して下さい。その際必要に応じてエタノール綿等で清拭して下さい。



◇ご注意

本シリンジのプランジャーとガスケットはネジ式構造により接続されているため，プランジャーを反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ，ガスケットからプランジャーが外れるおそれがあります。
シリンジキャップを外す操作やエア抜きの操作などの際，プランジャーを回転させないで下さい。もし緩んでいる場合は，プランジャーを時計回りに回転させて締めて下さい。



Ⓑ